

# Wpływ drogi podania 17 $\beta$ -estradiolu na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białek wiążących 1 i 3 w surowicy krwi u kobiet po menopauzie stosujących octan norethisteronu

Influence of estradiol administration mode on plasma insulin-like growth factor-I (IGF-I) and its binding proteins 1 and 3 concentration in postmenopausal women treated with norethisterone acetate

Milewicz Tomasz<sup>1</sup>, Krzysiek Józef<sup>1</sup>, Rogatko Iwona<sup>2</sup>, Sztefko Krystyna<sup>2</sup>, Stochmal Ewa<sup>3</sup>, Hubalewska-Dydejczyk Alicja<sup>3</sup>, Jach Robert<sup>4</sup>, Radowski Stanisław<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska;

<sup>2</sup> Zakład Biochemii Klinicznej Uniwersyteckiego Szpitala Dziecięcego, Kraków, Polska,

<sup>3</sup> Katedra Endokrynologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska;

<sup>4</sup> Katedra Ginekologii i Położnictwa Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego, Kraków, Polska

<sup>5</sup> Klinika Endokrynologii Ginekologicznej Akademii Medycznej w Warszawie, Warszawa, Polska

## Streszczenie

**Cel pracy:** Ocena wpływu drogi podażi estradiolu na stężenie IGF-I, IGFBP-3 oraz IGFBP-1 w surowicy kobiet po menopauzie stosujących jako komponentę gestagenną terapii hormonalnej octan norethisteronu.

**Materiał i metody:** Do badania włączono 39 kobiet. Grupa A – 14 kobiet po menopauzie otrzymało 17  $\beta$ -estradiol przezskórnie wraz z doustną suplementacją norethisteronu. Grupa B – 10 kobiet po menopauzie otrzymało doustnie 17  $\beta$ -estradiol wraz norethisteronem. Grupa C – 15 kobiet po menopauzie tworzyło grupę kontrolną, która nie otrzymała żadnej formy hormonalnej terapii zastępczej. W surowicy kobiet po menopauzie przed rozpoczęciem badania oraz w 52 tygodniu jego trwania oznaczono stężenia: FSH, estradiolu, całkowite IGF-I, IGFBP-1 oraz IGFBP-3.

**Wyniki:** Średnie stężenia całkowitego IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3, jak również wskaźnik IGFBP-3/IGF nie zmieniły się istotnie statystycznie w okresie trwania badania w grupach A, B, C. Porównując średnie stężenia po IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 na początku i w 52 tygodniu trwania badania stwierdzono najniższy poziom IGFBP-3 w grupie B. Pozostałe parametry nie różniły się w tych punktach czasowych pomiędzy grupami.

**Wnioski:** Droga podażi estradiolu u pacjentek stosujących jednocześnie octan norethisteronu nie wpływała istotnie statystycznie na zmianę średnich stężeń IGF-I, IGFBP-1 oraz IGFBP-3 w surowicy u kobiet po menopauzie.

Słowa kluczowe: IGF-I / IGFBP-3 / IGFBP-1 / norethisteron / estradiol /

## Adres do korespondencji:

Tomasz Milewicz

Klinika Endokrynologii Ginekologicznej, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego,

ul. Kopernika 23, 31-501 Kraków, Polska

tel./fax. +48 12 4248560

e-mail: milewicz@interia.eu

Otrzymano: 16.06.2010

Zaakceptowano do druku: 20.02.2011

## Abstract

**Aim:** The aim of the present work was to assess the influence of estradiol administration mode on the plasma IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 levels in postmenopausal women treated with norethisterone acetate.

**Material and methods:** 39 women were enrolled into the study. Group A – 14 women received transdermal 17 $\beta$ -estradiol (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) combined with oral norethisterone 2.5mg daily (Primolut-Nor – Schering), Group B – 10 women on oral 2mg 17 $\beta$ -estradiol combined with oral 1 mg daily norethisterone (Kliogest – Novo-Nordisk). Control group (group C) consisted of 15 postmenopausal women who received no treatment. Basic plasma FSH, estradiol and total IGF-I, IGFBP-1 as well as IGFBP-3 levels were measured initially and at the 52nd week of the study.

**Results:** The mean plasma FSH level was reduced and mean plasma estradiol level was increased in groups A and B during hormone therapy. Mean plasma levels of total IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 as well as IGFBP-3/IGF-I ratio did not changed significantly during 52 weeks of observation in groups A, B and C. The comparison of plasma IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 between groups at the initial visit and after 52 weeks showed the lowest concentration of IGFBP-3 in group B. Other parameters showed no differences among the three groups.

**Conclusion:** Mode of administration of estradiol did not influence the plasma levels of IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 in postmenopausal women treated with norethisterone acetate.

Key words: **IGF-I / IGFBP-3 / IGFBP-1 / norethisterone / estradiol /**

## Wstęp

Pula endokrynną insulinopodobnego czynnika wzrostu – I (IGF-I) obecna w krążeniu wytwarzana jest głównie przez wątrobę pod wpływem hormonu wzrostu, a jego produkcja jest także kontrolowana przez stan odżywienia i związany z tym poziom insulinemii. Biodostępność IGF-I dla receptorów jest regulowana przez białka wiążące dla IGF-I (IGFBP) [1].

Sterydy płciowe wykazują tak stymulujący jak i hamujący wpływ na oś somatotropową [2, 3]. Estradiol wywiera w sposób niezależny od hormonu wzrostu (hGH) wpływ na syntezę i wydzielanie IGF-I z wątroby [4-6]. Estradiol w przysadce zwiększa stężenie mRNA dla IGF-I oraz reguluje stężenie somatostatyny w przysadce [7, 8].

Stężenie całkowitego IGF-I w surowicy wprost koreluje ze stężeniem sterydów płciowych, a odwrotnie proporcjonalnie ze stężeniem SHBG u kobiet po menopauzie [9]. IGF-I działa także jako auto- i parakryny mediator działania estradiolu [10]. Podany egzogennie estradiol wywiera różny wpływ na stężenie IGF-I w surowicy w zależności od zastosowanej dawki, rodzaju preparatu i drogi jego podażu [11].

Hormonalna terapia zastępcza także wywiera różny wpływ na stężenie IGF-I w surowicy w zależności od rodzaju zastosowanego estrogenu, progestagenu, drogi podażu oraz wyjściowego stężenia IGF-I [1, 12]. Doustna podaż estrogenów wykazuje efekt pierwszego przejścia przez wątrobę i prowadzi do obniżenia syntezy IGF-I w wątrobie i spadku jego stężenia w surowicy [13]. Obniżenie stężenia IGF-I w surowicy powoduje w mechanizmie sprzężenia zwrotnego wzrost średniego wydzielania dobowego hGH [14]. Progestagenne pochodne 19-nortestosteronu i w mniejszym stopniu octan medroksyprogesteronu mają zdolność odwracania indukowanego podażą doustnych estrogenów spadku stężenia IGF-I w surowicy [1, 15].

Stężenie IGFBP-3 w surowicy krwi jest wyższe u kobiet po menopauzie w porównaniu do kobiet w okresie prokreacyjnym. Obniża to dostępność IGF-I do receptorów w tej grupie kobiet [16].

## Cel pracy

Ocena wpływu drogi podażu estradiolu na stężenie IGF-I, IGFBP-1 oraz IGFBP-3 w surowicy kobiet po menopauzie stosujących jako komponentę gestageną terapii hormonalnej octan norethisteronu.

## Materiał i metodyka

### Pacjentki

47 kobiet po menopauzie (FSH > 30 U/l, 17 $\beta$ -estradiol < 50 ng/l w surowicy) zostało zakwalifikowanych do badania i wyraziło świadomą zgodę na uczestnictwo w badaniu. Badanie ukończyło 39 kobiet po menopauzie (średni wiek 52,5 $\pm$ 5,4 lat). Protokół badania został zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną Uniwersytetu Jagiellońskiego. Żadna z kobiet uczestniczących w badaniu nie przyjmowała jakiegokolwiek formy hormonalnej terapii zastępczej przed rozpoczęciem badania. Cukrzyca, choroby tarczycy i nadnerczy były wykluczone u kobiet zakwalifikowanych przed rozpoczęciem badania poprzez zebranie wywiadu lekarskiego oraz pomiar w surowicy glukozy, hormonów tarczycy i kortyzolu. Wykonano także badania umożliwiające zastosowanie u pacjentek hormonalnej terapii zastępczej.

### Pacjentki i podział na grupy badawcze

Kobiety zakwalifikowane do uczestnictwa w badaniu zostały przydzielone losowo do jednej z czterech grup. Grupę A stanowiło 14 kobiet, które otrzymały ciągłą terapię złożoną z przezskórnej podażu w dawce 0,05 mg/24 godziny 17 $\beta$ -estradiolu (Oesclim 50 – Fournier-Solvay) wraz z doustną dawką 2,5 mg norethisteronu dziennie (Primolut-Nor – Schering). Grupa B obejmowała 10 kobiet, które otrzymywały ciągłą, doustną suplementację 2 mg 17 $\beta$ -estradiolu w połączeniu z 1 mg octanu norethisteronu dziennie (Kliogest – Novo-Nordisk).

Grupa kontrolna (grupa C) składała się z 15 kobiet po menopauzie, które nie otrzymywały terapii hormonalnej. Badanie lekarskie oraz szczegółowy wywiad w zakresie objawów typowych dla okresu pomenopauzalnego przeprowadzono u każdej pacjentki uczestniczącej w badaniu w chwili jego rozpoczęcia i w 52 tygodniu jego trwania. Charakterystykę kliniczną pacjentek przedstawiono w tabeli I.

Wpływ drogi podania 17 $\beta$ -estradiolu na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białek wiążących 1 i 3 w surowicy krwi...

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna kobiet po menopauzie uczestniczących w badaniu, które otrzymały: przekórnie 17 $\beta$ -estradiol wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa A), doustnie 17 $\beta$ -estradiol wraz z doustną podażą norethisteronu (grupa B) oraz w grupie kontrolnej, która nie otrzymywała leczenia (grupa C).

Parametr	Grupa A (n=14)	Grupa B (n=10)	Grupa C n=15	p
wiek (lata)	52,3 $\pm$ 5,6	52,0 $\pm$ 2,5	54,3 $\pm$ 5,8	NS
BMI	24,0 $\pm$ 3,0	24,8 $\pm$ 4,0	24,4 $\pm$ 4,6	NS
WHR	0,79 $\pm$ 0,05	0,80 $\pm$ 0,08	0,8 $\pm$ 0,05	NS
FSH (U/l)	85,8 $\pm$ 43,5	81,8 $\pm$ 27,6	98,0 $\pm$ 31,3	NS
Estradiol (ng/l)	18,2 $\pm$ 13,5	18,7 $\pm$ 10,3	16,3 $\pm$ 7,9	NS

## Metody

Podstawowe stężenia insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I), trzeciego i pierwszego białka wiążącego dla IGF (IGFBP-1, IGFBP-3), estradiolu i folikulostymuliny (FSH) w surowicy oznaczano przed rozpoczęciem badania (wizyta I) oraz po 52 tygodniach trwania HTZ (wizyta II).

Analogiczne parametry w identycznych punktach czasowych mierzono w grupie kontrolnej.

Probówki z surowicą były transportowane do laboratorium w łaźni lodowej i następnie jak najszybciej odwirowywane w temperaturze 4°C (chłodzona wirówka, Heraeus, Niemcy). Uzyskana surowica była zamrażana do -70°C i przechowywana w tej temperaturze do momentu oznaczeń hormonalnych, które następowały w okresie do 12 tygodni od pobrania. Próbkę rozmrażano tylko jednokrotnie i przechowywano w temperaturze 4°C przez 30 minut przed oznaczeniem.

Poziomy FSH i estradiolu były oznaczane z zastosowaniem metody MEIA zestawami firmy Abbott (czułość: 1ng/ml dla estradiolu, reaktywność krzyżowa z LH, TSH, ludzką gonadotropiną łożyskową 0,039%; czułość dla FSH 0,5mIU/ml interferencja 5% bilirubiną i hemoglobina, reaktywność krzyżowa z hCG 0,016%).

Poziom IGF-I w surowicy był mierzony metodą RIA (zestaw Biosource Europe) (czułość 0,25ng/ml; wskaźnik zmienności pomiędzy próbkami i pomiędzy zestawami wynosił odpowiednio 4,1% i 9,3%; reaktywność krzyżowa z insuliną, hGH i IGF-II wynosiła odpowiednio 0,001%, 0,01% i 0,2%).

Stężenia IGFBP-1 i IGFBP-3 były oznaczane metodą RIA (Diagnostic System Laboratories, USA). Czuość dla oznaczeń obu hormonów wynosiła 0,5ng/ml, a specyficzność 100% dla IGFBP-1 i 99% dla IGFBP-3.

Analizę statystyczną wykonano wraz z obliczeniem średniej i odchylenia standardowego dla wszystkich oznaczanych parametrów. Uzyskane wyniki dla każdej z grup porównywano testem ANOVA. Za poziom istotności przyjęto wartość  $p < 0,05$ .

Analizy statystyczne przeprowadzono przy użyciu pakietu Statistica 3.1.

## Wyniki

W chwili rozpoczęcia badania nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy średnimi wartościami parametrów klinicznych zmierzonych w grupach A, B, C. (Tabela I).

Średnie stężenie IGFBP-3 oraz wartość średnia wskaźnika IGFBP-3/IGF-I w chwili rozpoczęcia badania były najniższe w grupie B. (Tabela IV).

Stężenia IGF-I i IGFBP-1 na początku badania nie różniły się pomiędzy grupami. (Tabela IV). Ciągła 52 tygodniowa podaż tak przekórna jak i doustna 17 $\beta$ -estradiolu obniżyła średni poziom FSH i podniosła średnie stężenie estradiolu w surowicy. Zmian takich nie obserwowano w grupie kontrolnej. (Tabela II).

Droga podaży estradiolu nie wpłynęła po 52 tygodniach stosowania na istotną statystycznie zmianę w surowicy stężenia IGFBP-3, IGFBP-1, stężenia całkowitego IGF-I oraz wartości wskaźnika IGFBP-3/IGF-I. Analogiczny brak statystycznie istotnych zmian stężeń powyższych parametrów obserwowano także w grupie kontrolnej. (Tabela III).

**Tabela II.** Wpływ przekórnej 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa A) jak również doustnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa B) na parametry charakterystyki klinicznej w porównaniu do wpływu 52 tygodniowej obserwacji w grupie kontrolnej).

Parametr	Grupa A (n=14)			Grupa B (n=10)			Grupa kontrolna (n=15)		
	Wizyta I	Wizyta II	p	Wizyta I	Wizyta II	p	Wizyta I	Wizyta II	p
BMI	24,0 $\pm$ 3,0	24,9 $\pm$ 2,3	NS	24,8 $\pm$ 4,0	25,0 $\pm$ 4,9	NS	24,4 $\pm$ 4,6	24,5 $\pm$ 4,5	NS
WHR	0,79 $\pm$ 0,05	0,79 $\pm$ 0,06	NS	0,8 $\pm$ 0,08	0,81 $\pm$ 0,09	NS	0,80 $\pm$ 0,05	0,80 $\pm$ 0,06	NS
FSH (U/l)	85,8 $\pm$ 43,5	30,4 $\pm$ 25,4	<0,001	81,8 $\pm$ 27,6	34,1 $\pm$ 29,6	<0,001	98,0 $\pm$ 31,3	99,0 $\pm$ 33,3	NS
Estradiol (ng/l)	18,2 $\pm$ 13,5	40,0 $\pm$ 13,6	<0,001	18,7 $\pm$ 10,3	69,9 $\pm$ 50,9	<0,001	16,3 $\pm$ 7,9	13,1 $\pm$ 6,0	NS

**Tabela III.** Wpływ przezskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa A) jak również doustnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa B) na aktywność osi IGF-IGFBP w porównaniu do wpływu 52 tygodniowej obserwacji w grupie kontrolnej.

Parametr	Grupa A (n=14)			Grupa B (n=10)			Grupa kontrolna (n=15)		
	Wizyta I	Wizyta II	p	Wizyta I	Wizyta II	p	Wizyta I	Wizyta II	P
IGF-I (ug/l)	151,8 $\pm$ 34,3	158,6 $\pm$ 36,5	NS	155,1 $\pm$ 28,5	132,4 $\pm$ 31,4	NS	161,7 $\pm$ 43,6	146,8 $\pm$ 35,1	NS
IGFBP-1 (ug/l)	144,4 $\pm$ 19,2	138,0 $\pm$ 19,7	NS	159 $\pm$ 46,8	154,1 $\pm$ 49,7	NS	161,2 $\pm$ 42,3	151,2 $\pm$ 46,0	NS
IGFBP-3 (mg/l)	3,8 $\pm$ 0,4	3,8 $\pm$ 0,6	NS	3,3 $\pm$ 0,5	3,3 $\pm$ 0,4	NS	3,7 $\pm$ 0,6	3,5 $\pm$ 0,6	NS
IGFBP-3/IGF-I wskaźnik (%)	2,6 $\pm$ 0,6	2,5 $\pm$ 0,7	NS	2,1 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,5	NS	2,5 $\pm$ 0,8	2,5 $\pm$ 0,8	NS

**Tabela IV.** Stężenia IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 w surowicy przed rozpoczęciem i 52 tygodniach przezskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa A) jak również doustnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu wraz z doustną podażą octanu norethisteronu (grupa B) w porównaniu do wpływu 52 tygodniowej obserwacji w grupie kontrolnej.

Parametr	WIZYTA I				WIZYTA II			
	Grupa A (n=14)	Grupa B (n=10)	Grupa kontrolna (C) (n=15)	p	Grupa A (n=14)	Grupa B (n=10)	Grupa kontrolna (C) (n=15)	p
IGF-I (ug/l)	151,8 $\pm$ 34,3	155,1 $\pm$ 28,5	161,7 $\pm$ 43,6	NS	158,6 $\pm$ 36,5	132,4 $\pm$ 31,4	146,8 $\pm$ 35,1	NS
IGFBP-1 (ug/l)	144,4 $\pm$ 19,2	159 $\pm$ 46,8	161,2 $\pm$ 42,3	NS	138,0 $\pm$ 19,7	154,1 $\pm$ 49,7	151,2 $\pm$ 46,0	NS
IGFBP-3 (mg/l)	3,8 $\pm$ 0,4	3,3 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,6	A/C<0,02; NS	3,8 $\pm$ 0,6	3,3 $\pm$ 0,4	3,5 $\pm$ 0,6	A/B<0,05; NS
IGFBP-3/IGF-I wskaźnik (%)	2,6 $\pm$ 0,6	2,1 $\pm$ 0,3	2,5 $\pm$ 0,8	A/C<0,05; NS	2,5 $\pm$ 0,7	2,5 $\pm$ 0,5	2,5 $\pm$ 0,8	NS

Następnie porównano średnie stężenia w surowicy IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 w 52 tygodniu badania. Stwierdzono najniższe stężenie IGFBP-3 także w grupie B. (Tabela IV).

## Dyskusja

Wyniki naszego badania wykazały, że droga podaży 17 $\beta$ -estradiolu u pacjentek stosujących doustnie octan norethisteronu nie wpłynęła w sposób istotny statystycznie na stężenia w surowicy IGF-I, IGFBP-1 oraz IGFBP-3.

Wyniki te są podobne do uzyskanych przez Cardim i wsp. [17]. Wykazali oni brak wpływu 6 cykli (24 tygodnie) przezskórnej podaży estradiolu wraz z octanem norethisteronu na stężenia w surowicy całkowitego IGF-I, IGFBP-3 oraz IGFBP-1 [17]. Stomati i wsp. także uzyskali podobne do naszych wyniki braku wpływu przezskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu połączonej z doustną podażą medroxyprogesteronu na stężenia całkowitego IGF-I [18]. Biglia i wsp. przeprowadzili podobne do naszych badania i wykazali brak wpływu na średnie stężenia w surowicy IGF-I, IGFBP-1, IGFBP-3 zastosowanej suplementacji estradiolu łącznie z doustną podażą norethisteronu [19]. Nugent i wsp. wykazali brak wpływu na stężenie IGF-I w surowicy doustnej podaży norethisteronu wraz z doustną podażą estradiolu [20].

Wydaje się koniecznym zauważyć, iż w powyższych trzech badaniach zastosowany gestagen wywierał inne niż progesteron działania metaboliczne. Wyniki naszych wcześniejszych badań in vitro wykazały, że dodanie do hodowli komórek nowotworu sutka gestagenów androgennych nie wpłynęło lub obniżyło wydzielanie IGF-I z badanej tkanki [21].

Wykazaliśmy także zależność lokalnego wzrostu biodostępności IGF-I indukowanego progesteronem od fenotypu receptorowego tkanki nowotworu piersi [22]. To pośrednio może częściowo wyjaśniać brak zmiany stężenia w surowicy IGF-I w grupie pacjentek, w której zastosowano przezskórną podaż estradiolu, która powinna nie mieć wpływu na lub podwyższyć stężenie IGF-I, ale którą połączono z doustną podażą octanu norethisteronu [23].

Dane przedstawione przez Sonnet i wsp. wskazują na rolę drogi podaży estrogenów w zmianach stężenia IGF-I w surowicy. Stężenie IGF-I w surowicy istotnie statystycznie obniżało się po 6 miesiącach stosowania doustnej podaży estrogenów, a podaż przezskórna nie powodowała zmian stężenia IGF-I w surowicy [12]. W tym samym badaniu tak doustna jak i przezskórna podaż estrogenów w połączeniu z progesteronem nie wykazała wpływu na stężenia IGFBP-3 w surowicy [12].

Wpływ drogi podania 17 $\beta$ -estradiolu na stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu-I (IGF-I) i jego białek wiążących 1 i 3 w surowicy krwi...

Stanosz i wsp. porównali przezskórną podaż estradiolu w grupie 25 pacjentek wraz z doustną podażą progesteronu także z grupą 25 pacjentek z doustną podażą estradiolu i lewonorgestrelu. Stwierdzili wzrost stężenia IGF-I w grupie otrzymującej estradiol przezskórnym, a spadek w grupie otrzymującej estradiol doustnie [24].

Należy jednak zwrócić uwagę na rolę komponenty gestagenu w tym badaniu. W grupie pacjentek, u których nastąpił wzrost stężenia IGF-I komponentą gestagenną był naturalny progesteron, a w grupie ze spadkiem stężenia IGF-I w surowicy komponentą gestagenną była pochodna 19-nortestosteronu [24]. W naszym badaniu w obu grupach otrzymujących terapię hormonalną komponentą gestagenną był octan norethisteronu będący pochodną 19-nortestosteronu. Wyjaśniać to może brak zmian stężenia IGF-I i białek wiążących w obu grupach pacjentek pomimo różnej drogi podania estradiolu.

Dane dotyczące wpływu przezskórnej podaży 17 $\beta$ -estradiolu są rozbieżne [17, 18, 25]. Bellantoni i wsp. nie stwierdzili wpływu przezskórnej podaży estradiolu na stężenie IGFBP-1 oraz stężenia całkowitego i wolnego IGF-I [25]. Weissberger i wsp. zastosowali wysokie dawki przezskórnej podaży estradiolu (0,1mg/24 godz) i uzyskali przywrócenie stężenia estradiolu do poziomu typowego dla okresu prokreacyjnego [14]. Spowodowało to wzrost stężenia całkowitego IGF-I w surowicy u kobiet po menopauzie [14].

Doustna podaż estrogenów powoduje dwu- do trzykrotny wzrost stężenia IGFBP-1 i obniżenie stężenia IGFBP-3 w surowicy. Progestageny o działaniu androgennym odwracają ten indukowany przez podaż doustnych estrogenów wpływ na stężenie IGFBP-1 i IGFBP-3 [1, 15, 17].

Przezskórną podaż estradiolu obniża stężenie IGFBP-3 u kobiet po menopauzie powyżej 62 roku życia [25]. Hadaś i wsp. wykazali odwrotnie proporcjonalną zależność BMI oraz stężenia w surowicy IGFBP-1 u pacjentek przyjmujących 17 $\beta$ -estradiol doustnie [26].

## Wniosek

Droga podaży estradiolu u pacjentek stosujących octan norethisteronu jako gestagenną komponentę hormonalnej terapii zastępczej nie wpływała na istotne statystycznie zmiany średnich stężeń IGF-I, IGFBP-1 oraz IGFBP-3 w surowicy u kobiet po menopauzie.

## Piśmiennictwo

- Campagnoli C, Abba C, Ambroggio S, Peris C. Differential effects of progestins on the circulating IGF-I system. *Maturitas*. 2003, 46, 39-44.
- Caufriez A. The pubertal spurt: effects of sex steroids on growth hormone and insulin-like growth factor I. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1997, 71, 215-217.
- Milewicz T, Krzysiek J, Szełko K, [et al.]. 17 $\beta$ -estradiol regulation of human growth hormone (hGH), insulin-like growth factor-I (IGF-I) and insulin-like growth factor binding protein-3 (IGFBP-3) axis in hypoestrogenic, hypergonadotropic women. *Endokrynol Pol*. 2005, 56, 876-882.
- Ho K, O'Sullivan A, Weissberger A, Kelly J. Sex steroid regulation of growth hormone secretion and action. *Horm Res*. 1996, 45, 67-73.
- Kirchengast S, Hartmann B, Huber J. Serum levels of sex hormones, thyroid hormones, growth hormone, IGF I, and cortisol and their relations to body fat distribution in healthy women dependent on their menopausal status. *Z Morphol Anthropol*. 1996, 81, 223-234.
- Wilson M. Administration of IGF-I affects the GH axis and adolescent growth in normal monkeys. *J Endocrinol*. 1997, 153, 327-335.
- Hennessey A, Wilson M, Albers H. Somatostatin mRNA levels within the periventricular nucleus are regulated by estradiol and insulin-like growth factor-I in immature female rats. *Mol Cell Neurosci*. 1994, 5, 540-548.
- Michels K, Lee W, Seltzer A, [et al.]. Up-regulation of pituitary [125I]insulin-like growth factor-I (IGF-I) binding and IGF binding protein-2 and IGF-I gene expression by estrogen. *Endocrinology*. 1993, 132, 23-29.
- Bezemer I, Rinaldi S, Dossus L, [et al.]. C-peptide, IGF-I, sex-steroid hormones and adiposity: a cross-sectional study in healthy women within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer Causes Control*. 2005, 16, 561-572.
- Rajkumar K, Dheen T, Krsek M, Murphy L. Impaired estrogen action in the uterus of insulin-like growth factor binding protein-1 transgenic mice. *Endocrinology*. 1996, 137, 1258-1264.
- Blake E, Adel T, Santoro N. Relationships between insulin-like growth hormone factor-1 and estradiol in reproductive aging. *Fertil Steril*. 1997, 67, 697-701.
- Sonnet E, Lacut K, Roudaut N, [et al.]. Effects of the route of oestrogen administration on IGF-1 and IGFBP-3 in healthy postmenopausal women: results from a randomized placebo-controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007, 66, 626-631.
- Campagnoli C, Ambroggio S, Biglia N, Sismondì P. Conjugated estrogens and breast cancer risk. *Gynecol Endocrinol*. 1999, 13, suppl 6, 13-19.
- Weissberger A, Ho K, Lazarus L. Contrasting effects of oral and transdermal routes of estrogen replacement therapy on 24-hour growth hormone (GH) secretion, insulin-like growth factor I, and GH-binding protein in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991, 72, 374-381.
- Heald A, Selby P, White A, Gibson J. Progestins abrogate estrogen-induced changes in the insulin-like growth factor axis. *Am J Obstet Gynecol*. 2000, 183, 593-600.
- Helle S, Ekse D, Holly J, Lonning P. The IGF-system in healthy pre- and postmenopausal women: relations to demographic variables and sex-steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol*. 2002, 81, 95-102.
- Cardim H, Lopes C, Giannella-Neto D, [et al.]. The insulin-like growth factor-I system and hormone replacement therapy. *Fertil Steril*. 2001, 75, 282-287.
- Stomati M, Hartmann B, Spinetti A, [et al.]. Effects of hormonal replacement therapy on plasma sex hormone-binding globulin, androgen and insulin-like growth factor-1 levels in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 1996, 19, 535-541.
- Biglia N, Ambroggio S, Ponzoni R, [et al.]. Modification of serum IGF-I, IGFBPs and SHBG levels by different HRT regimens. *Maturitas*. 2003, 45, 283-291.
- Nugent A, Leung K, Sullivan D, [et al.]. Modulation by progestogens of the effects of oestrogen on hepatic endocrine function in postmenopausal women. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003, 59, 690-698.
- Milewicz T, Kołodziejczyk J, Krzysiek J, [et al.]. Cyproterone, norethindrone, medroxyprogesterone and levonorgestrel are less potent local human growth hormone and insulin-like growth factor I secretion stimulators than progesterone in human breast cancer explants expressing the estrogen receptor. *Gynecol Endocrinol*. 2002, 16, 319-329.
- Krzysiek J, Milewicz T, Augustowska K, [et al.]. The impact of progesterone on simultaneous, local secretion of IGFBP-3 and IGF-I [IGFBP-3/IGF-I index] by human malignant and non-malignant breast explants depends on tissue steroid receptor phenotype. *Ginekol Pol*. 2003, 74, 767-774.
- Słowinska-Srzednicka J, Zgliczynski S, Jeske W, [et al.]. Transdermal 17 beta-estradiol combined with oral progestogen increases plasma levels of insulin-like growth factor-I in postmenopausal women. *J Endocrinol Invest*. 1992, 15, 533-538.
- Stanosz S, Żochowska E, Safranow K, [et al.]. Influence of modified transdermal hormone replacement therapy on the concentrations of hormones, growth factors, and bone mineral density in women with osteopenia. *Metabolism*. 2009, 58, 1-7.
- Bellantoni M, Vittone J, Campfield A, [et al.]. Effects of oral versus transdermal estrogen on the growth hormone/insulin-like growth factor I axis in younger and older postmenopausal women: a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996, 81, 2848-2853.
- Hadaś K, Maciejewska M, Halerz-Nowakowska B, [i wsp.]. Stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu pierwszego, IGFBP-1 i IGFBP-3 u kobiet w okresie postmenopauzalnym. *Ginekol Pol*. 1997, 68, 459-463.